

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/00002

22.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 9月25日

出願番号

Application Number:

特願2002-279438

[ST.10/C]:

[JP2002-279438]

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

REC'D 13 JUN 2003

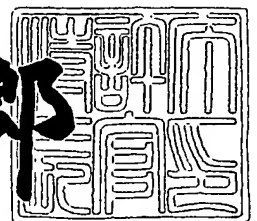
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3039540

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】	特許願
【整理番号】	185067
【提出日】	平成14年 9月25日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07F 3/06 C07F 13/00 C07B 37/02
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市北新町4番6-301号
【氏名】	川上 淳一
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府八尾市東山本新町1丁目5番7号
【氏名】	中本 幸治
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県川西市大和東1丁目10番地15号
【氏名】	怒和 蔚
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府吹田市山田南50番A-301号
【氏名】	半田 尚史
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府豊中市利倉東1丁目1番5-812号
【氏名】	三木 正敬
【特許出願人】	
【識別番号】	000002934
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
【氏名又は名称】	武田薬品工業株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100062144
【弁理士】	

【氏名又は名称】 青山 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

【選任した代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100106231

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 正樹

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0106291

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 安定な形態のリフォルマツキー試薬およびその製造方法

【特許請求の範囲】

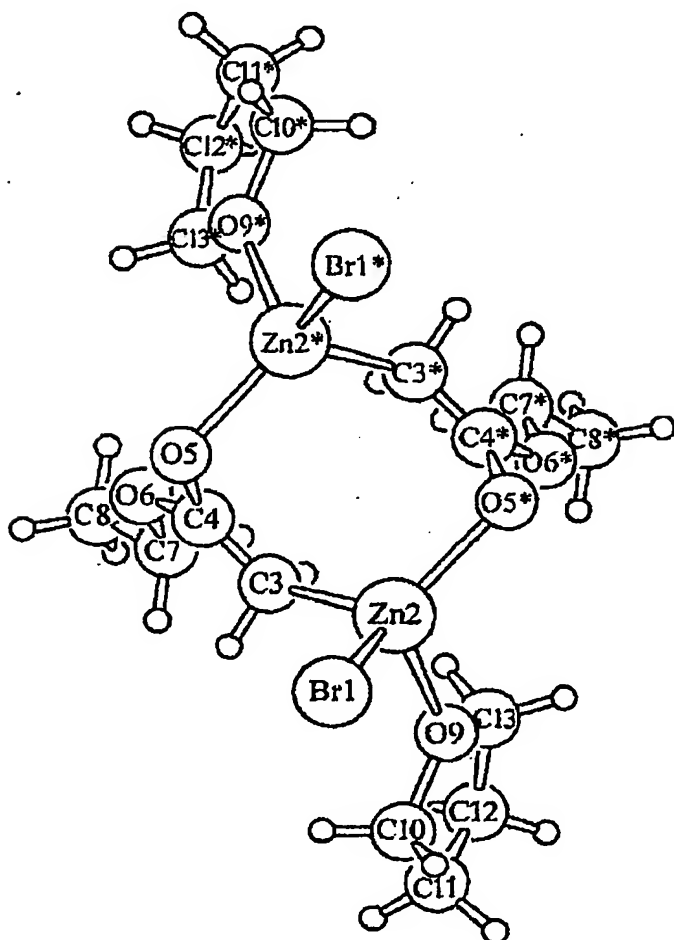
【請求項1】 テトラヒドロフラン（THF）が配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶。

【請求項2】 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される請求項1記載の化合物の結晶。

【請求項3】 FT-IRにより、3512、2983、2897、1736、1695、1589、1446、1371、1286、1244、1070、1022、918、858および769 (cm^{-1}) にピークを示す請求項1記載の化合物の結晶。

【請求項4】 X線結晶構造解析により決定された構造：

【化1】



を有し、該構造において、Br (1) - Zn (2) の結合長が2.334 Å、Zn (2) - C (3) の結合長が1.996 Å、Zn (2) - O (5) の結合長が2.029 Å、Zn (2) - O (9) の結合長が2.049 Å、C (3) - C (4) の結合長が1.21 Å、C (4) - O (5) の結合長が1.47 Å、C (4) - O (6) の結合長が1.33 Å、O (6) - C (7) の結合長が1.46 Å、C (7) - C (8) の結合長が1.41 Å、O (9) - C (10) の結合長が1.42 Å、C (9) - C (13) の結合長が1.42 Å、C (10) - C (11) の結合長が1.49 Å、C (11) - C (12) の結合長が1.37 Å、およびC (12) - C (13) の結合長が1.42 Åであって；Br (1) - Zn (2) - C (3) の結合角が112.4°、Br (1) - Zn (2) - O (5) の結合角が122.5°、Br (1) - Zn (2) - O (9) の結合角が105.0°、C (3) - Zn (2) - O (5) の結合角が109.9°、C (3) - Zn (2) - O (9) の結合角が91.3°、O (5) - Zn (2) - O (9) の結合角が111.2°、Zn (2) - C (3) - C (4) の結合角が129.6°、C (3) - C (4) - O (5) の結合角が125°、C (3) - C (4) - O (6) の結合角が120.6°、O (5) - C (4) - O (6) の結合角が113°、Zn (2) - O (5) - C (4) の結合角が108.1°、C (4) - O (6) - C (7) の結合角が116°、O (6) - C (7) - C (8) の結合角が111°、Zn (2) - O (9) - C (10) の結合角が122.6°、Zn (2) - O (9) - C (13) の結合角が122.8°、C (10) - O (9) - C (13) の結合角が109.7°、O (9) - C (10) - C (11) の結合角が104°、C (10) - C (11) - C (12) の結合角が108°、C (11) - C (12) - C (13) の結合角が109°、およびO (9) - C (13) - C (12) の結合角が106°である請求項1記載の結晶。

【請求項5】 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物とテトラヒドロフラン (THF) とを反応させることを特徴とする $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶の製造方法。

【請求項6】 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物をテトラヒ

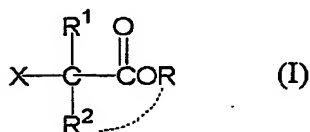
ドロフラン (THF) に溶解させ、次いで、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を晶出させる請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 7】 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ で表される化合物を 1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルに溶解させ、該溶液にテトラヒドロフラン (THF) を添加し、次いで、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を晶出させる請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 8】 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ で表される化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびシクロペンチルメチルエーテルよりなる群から選択される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれらの有機溶媒の組合せからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で、該 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ で表される化合物に対して過剰量の亜鉛と反応させ、次いで、該溶液に THF を添加し、次いで、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を晶出させる請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 9】 一般式 (I) :

【化 2】



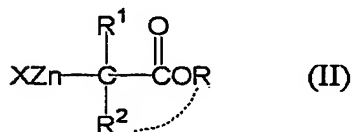
【式中、X は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R はエステル残基を表すか；または

R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R および R^2 はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を 2-メチル-テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で亜鉛と反応させ、ここに、亜鉛は一般式 (I) で表される化合物に対して過剰量存在することを特徴とする一般式 (II) :

【化 3】



〔式中、X、R、R¹ および R² は上記定義と同じ。〕

で表される化合物の製造方法。

【請求項 10】 一般式 (I) で表される化合物 1 モル量に対して 1 グラム原子より多く、50 グラム原子以下の量の亜鉛が存在する請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 11】 R¹ および R² が水素原子であって、X が臭素原子である請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 12】 R がエチル基である請求項 11 記載の製造方法。

【請求項 13】 溶媒がシクロペンチルメチルエーテルである請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 14】 溶媒がテトラヒドロフランである請求項 9 記載の製造方法。

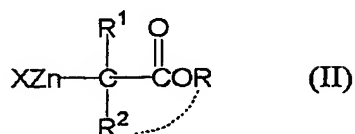
【請求項 15】 活性化剤がハロゲン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、1,2-ジハロゲンエタン、ハロゲンアルキルシランおよびモレキュラーシーブよりなる群から選択され、ここに、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素である請求項 9 記載の製造方法。

【請求項 16】 活性化剤がハロゲンアルキルシランである請求項 15 記載の製造方法。

【請求項 17】 活性化剤がクロロトリメチルシランである請求項 16 記載の製造方法。

【請求項 18】 一般式 (I I) :

【化 4】



〔式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Rはエステル残基を表すか；または

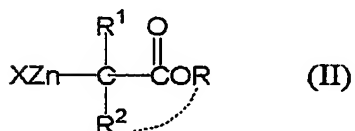
R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Rおよび R^2 はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。〕

で表される化合物の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液。

【請求項 19】 ブロモ亜鉛酢酸エチルの1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液。

【請求項 20】 1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを用いて、一般式 (I I) :

【化 5】



〔式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素

基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Rはエステル残基を表すか；または

R¹ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、RおよびR² はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を安定化する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、安定な形態のリフォルマツキー試薬および安定形態のリフォルマツキー試薬を高い再現性で製造する方法に関する。より詳しくは、本発明による安定な形態のリフォルマツキー試薬は、安定なりフォルマツキー試薬の溶液およびリフォルマツキー試薬の結晶を含む。

【0002】

【従来の技術】

リフォルマツキー反応は β -ヒドロキシ酸およびその誘導体の合成に有用な反応であり、その詳細は、「オルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)」、1975年、第22巻、p. 423；「シンセシス (Synthesis)」、1989年、p. 571；「アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)」、1993年、第32巻、p. 164；「アルドリッチミカ・アクタ (Aldrichimica Acta)」、2000年、第33巻、p. 52等に記載されている。

リフォルマツキー反応によれば、 α -ブロモエステルを金属亜鉛の存在下アルデヒドやケトンのようなカルボニル化合物と反応させて β -ヒドロキシエステルを生成することができ、さらに、これを加水分解すれば対応する β -ヒドロキシ酸を得ることができる。出発物質であるエステルやカルボニル化合物を適当に選

択することによって、非常に広範囲の複雑な β -ヒドロキシエステルや β -ヒドロキシ酸を合成することができる。

加えて、近年、不斉合成への応用も活発になりつつあり、今後ますますリフォルマツキー反応が有用になることは論を待たない。

【0003】

リフォルマツキー反応に用いるための試薬（リフォルマツキー試薬）として、ブromo酢酸エチルに亜鉛を反応させて生成したブromo亜鉛酢酸エチルがよく知られている。特に、ブromo亜鉛酢酸エチルの調製についての詳細は、「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910；「ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)」、1987年、第52巻、p. 4796；「オルガノメタリックス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403；「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull. Soc. Chim. Fr.)」、1969年、p. 2471等に記載されている。

【0004】

【特許文献1】

特開平11-302287号公報

【非特許文献1】

「オルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)」、1975年、第22巻、p. 423

【非特許文献2】

「シンセシス (Synthesis)」、1989年、p. 571

【非特許文献3】

「アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)」、1993年、第32巻、p. 164

【非特許文献4】

「アルドリッチミカ・アクタ (Aldrichimica Acta)」、2000年、第33巻、p. 52

【非特許文献5】

「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910

【非特許文献6】

「ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)」、1987年、第52巻、p. 4796

【非特許文献7】

「オルガノメタリックス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403

【非特許文献8】

「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull. Soc. Chim. Fr.)」、1969年、p. 2471

【非特許文献9】

「エンサイクロペディア・オブ・リイジェンツ・フォウ・オルガニック・シンセシス (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」、1995年、p. 2402

【非特許文献10】

「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)」、1983年、p. 553

【非特許文献11】

「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」、1982年、p. 3945

【非特許文献12】

「テトラヘドロン (Tetrahedron)」、1984年、p. 2787

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

リフォルマツキー試薬のなかでもとりわけ一般的なブromo亜鉛酢酸エチルを得るべく、従来技術を詳細に調べた。

例えば、「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull

、Soc. Chim. Fr.)」、1969年、p. 2471には、溶媒として完全に無水であって、メタノールを含有しないメチラールを使用し、反応温度を40℃以上にすれば、リフォルマツキー試薬合成の反応が定量的に進行することが記載されている。しかしながら、好ましい溶媒とされるメチラールは酸性条件に不安定であること、極めて高純度のメチラールを必要とすること、メチラールは分解して、反応性が高く、発ガン性を有するとされるホルムアルデヒドを生成することなどから、工業実施上好ましくない。さらに、この文献には、テトラヒドロフラン中でブromo亜鉛酢酸エチル誘導体を調製した場合、その収率は低いことが記載されている。

【0006】

また、「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910には、工業実施上不利なジエチルエーテルを使用することや、ブromo酢酸エステルと亜鉛の混合物にヨウ化メチルマグネシウムを添加して加熱する操作が記載されているが、このような操作を行うと突沸する危険性があり、スケールアップすることは困難である。他にも多数の報告例があるが、比較的新しい文献を除いて、多くはメチラールかジエチルエーテルを用いて同様の条件下で調製している。

【0007】

そこで、グリニヤール試薬の調製などでも一般的なテトラヒドロフランを溶媒として用い、これらの文献に準じてブromo亜鉛酢酸エチルの調製を試みたが、反応が開始しなかったり、急激に開始したり、あるいは収率が極度に低かったりするなど、再現よく調製することができなかった。反応開始の再現性が低いことや、急激に反応が開始することなどは、工業実施上好ましくない。

一般に、リフォルマツキー反応に、またはリフォルマツキー試薬合成に用いる亜鉛を予め洗浄処理することで好結果が得られるとされているが、亜鉛の洗浄処理によっても工業実施上好ましい再現性を得ることはできなかった。

【0008】

これらの状況から、リフォルマツキー試薬を再現性よく工業的に有利に製造する方法が求められると同時に、得られたリフォルマツキー試薬が実用に耐えるだ

けの安定性を有することも求められている。

ちなみに、「エンサイクロペディア・オブ・リイジェンツ・フォウ・オルガニック・シンセシス (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」、1995年、p. 2402には、ブromo亜鉛酢酸エチルはジエチルエーテル溶液中、低温で数日間しか存在しないと記載されている。

【0009】

また、「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」、1982年、p. 3945；「テトラヘドロン (Tetrahedron)」、1984年、p. 2787には、ブromo亜鉛酢酸 *tert*-ブチルが結晶として単離できたものの、ブromo亜鉛酢酸エチルの結晶化はできなかったことが報告されている。

また、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)」、1983年、p. 553；「オルガノメタリックス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403には、ブromo亜鉛酢酸 *tert*-ブチル・THF二核錯体 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOtBu}\cdot\text{THF})_2$) が結晶として単離できたものの、ブromo亜鉛酢酸エチルの結晶化はできなかったことが報告されている。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、再現性に優れ、工業的に有利にリフォルマツキー試薬を製造する可能性について鋭意検討したところ、テトラヒドロフラン (THF) 中、ブromo酢酸エチルに対して過剰量の亜鉛を用いることによって、高い再現性をもってブromo亜鉛酢酸エチルのTHF溶液を製造することに成功し、本発明を完成するに至った。本発明のリフォルマツキー試薬の製造方法によれば、急激に反応が開始することも、収率が極度に低下することもなく、高い再現性でリフォルマツキー試薬を合成することが可能である。

また、本発明の方法によって得られたブromo亜鉛酢酸エチルのTHF溶液は、驚くべきことに、非常に安定で、0～5℃にて保存すれば、少なくとも2月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能であることが分った。

【0011】

さらに、本発明者らは、ブromo亜鉛酢酸エチルのTHF溶液からブromo亜鉛酢酸エチルを結晶化することに初めて成功し、単離した結晶のX線結晶構造解析から、この結晶がブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$) であることを明らかにした。

この結晶形態のブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体を用いれば、従来、低い収率であったリフォルマツキー反応においても高収率で目的の β -ヒドロキシ酸の誘導体を得ることができ、かくして、本発明の方法により製造された結晶形態のリフォルマツキー試薬は非常に有用である。

また、この結晶形態のリフォルマツキー試薬も非常に安定で、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、少なくとも2月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能であることが分った。

【0012】

以上のようにブromo亜鉛酢酸エチルTHF溶液を再現性よく調製することができ、しかも安定であることが明らかとなったが、使用時や保存時の温度と濃度との兼ね合いによっては、ブromo亜鉛酢酸エチルが意に反して晶出する可能性が残った。

当然のことながら、温度および濃度を適切に管理することにより晶出をある程度回避することは可能であり、また、晶出した場合でも加温などの方法により再溶解させれば、実用上問題はない。しかしながら、例えば、濃度を低くして晶出の可能性を低減させた場合、生産効率が低下する。さらに、大規模な工業実施の途中で意に反して晶出すると、操作性や反応再現性などの面で重大な支障となるリスクがある。

そこで、本発明者らは、特に、工業的大規模製造において、生産効率を低下させることなく、上記のリスクを最小限に抑えることを目的として、比較的高濃度でも晶出することなく溶液として安定なブromo亜鉛酢酸エチルの溶液を得ることを目的としてさらに検討した。

【0013】

特開平11-302287号公報には、グリニヤール試薬のTHF溶液にアルキレングリコールエーテル類を添加することによって、グリニヤール試薬の結晶

析出を防止する方法が記載されている。この方法に準じて、ブROMO亜鉛酢酸エチルをTHF中で調製し、得られたTHF溶液に1,2-ジメトキシエタン(DME)を添加したが、結晶析出を防止することはできなかった。

しかしながら、本発明者らは、リフォルマツキー試薬の製造時、THFに代えて、DMEまたはシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を溶媒として用いることによって、比較的高濃度のリフォルマツキー試薬溶液からの結晶化を防止することに成功した。結果的には、これらの条件では系中にTHFが存在しないため、結晶性のブROMO亜鉛酢酸エチルTHF錯体を形成し得ないと同時に、結果的には、ブROMO亜鉛酢酸エチルまたは、そのDMEもしくはCPME錯体などは上記の条件下では晶出しにくいことが主な要因であろう。

【0014】

得られたリフォルマツキー試薬のCPME溶液は、上記した安定なTHF溶液よりも高い濃度においても晶出することなく、非常に安定で、0～5℃にて保存すれば、少なくとも1月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能であることが分った。

さらに、上記DME溶液およびCPME溶液にTHFを添加することによって、これらの溶液からもリフォルマツキー試薬・THF二核錯体の結晶を析出させ、単離することに成功した。

すなわち、本発明によれば、結晶および溶液の形態で非常に安定なリフォルマツキー試薬を提供することが可能となった。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明は、リフォルマツキー試薬として知られているブROMO亜鉛酢酸エチルの結晶を提供する。特に、本発明は、テトラヒドロフラン(THF)が配位したブROMO亜鉛酢酸エチルの結晶を提供し、より詳しくは、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を提供する。

【0016】

本発明のTHFが配位したブROMO亜鉛酢酸エチルの結晶は、FT-IRにより3512、2983、2897、1736、1695、1589、1446、1

371、1286、1244、1070、1022、918、858および769 (cm^{-1}) にピークを示す。

また、本発明のTHFが配位したブロモ亜鉛酢酸エチルの結晶は、図1で示されるX線結晶構造解析により決定された構造を有し、この構造は表1および2に示される結合長および結合角ならびに表3に示される結晶学的データおよび構造精密化データを有する。

【0017】

本発明によれば、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ のTHF溶液から、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物を結晶として生成することができる。

例えば、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物のTHF溶液から、静置、攪拌、濃縮、冷却、種晶接種のごとき従来の結晶化方法を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることによって $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物を晶出させ、次いで、濾取することによって、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を得る。上記の工程は、窒素、アルゴン等の不活性ガス下で行うことが好ましい。

【0018】

あるいは、本発明によれば、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液にTHFを添加することによって、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物とTHFとを反応させて、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を生成することができる。

例えば、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルの溶液にTHFを添加し、静置、攪拌、濃縮、冷却、種晶接種のごとき従来の結晶化方法を単独でまたはそれらを組み合わせて用いて、得られた混合溶液から $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物を晶出させ、次いで、濾取することによって、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を得る。上記の工程は、窒素、アルゴン等の不活性ガス下で行うことが好ましい。

【0019】

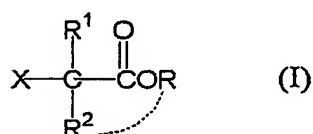
または、本発明によれば、 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびシクロペンチルメチルエーテルよりなる群から選択される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれらの有機溶媒の組合せからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で、該 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物に対して過剰量の亜鉛と反応させ、次いで、該溶液に THF を添加し、次いで、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を生成することができる。

【0020】

また、本発明は一般式 (I) :

【0021】

【化 6】



【0022】

[式中、X は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R はエステル残基を表すか；または

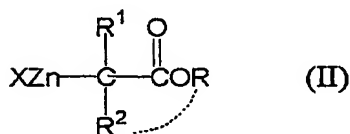
R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R および R^2 はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選

扱される1の有機溶媒中、または、2以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で亜鉛と反応させ、ここに、亜鉛は一般式(I)で表される化合物に対して過剰量存在することを特徴とする一般式(II)：

【0023】

【化7】



【0024】

[式中、X、R、R¹およびR²は上記定義と同じ。]

で表される化合物の製造方法を提供する。

【0025】

一般式(I)で表される化合物において、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基中「脂肪族炭化水素基」は、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC₁~10アルキル基（好ましくはC₁~6アルキル等）等が用いられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂~6アルケ

ニル基等が用いられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2\sim6}$ アルキニル基が用いられる。

【0026】

置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基中「脂肪族炭化水素基」は、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基が用いられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3\sim9}$ シクロアルキル等が用いられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3\sim6}$ シクロアルケニル基等が用いられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_{4\sim6}$ シクロアルカンジエニル基等が用いられる。

【0027】

置換基を有していてもよい複素環基中「複素環基」は、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、または1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部もしくは全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。

【0028】

置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基中「芳香族炭化水素基」は、単環式もしくは縮合多環式芳香族炭化水素基などであり、 $C_6 \sim 14$ 芳香族炭化水素基が用いられる。例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ビフェニレニルヘプタレニル、アセナフチレニルなどの $C_6 \sim 14$ 芳香族炭化水素基等などが用いられる。

【0029】

置換基を有していてもよい芳香族複素環基中「芳香族複素環基」は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基および、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8～12員の縮合多環式芳香族複素環基等を用いることができる。

【0030】

上記の「置換基」としては、リフォルマツキー試薬を分解させない基であればよく、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等）および $C_7 \sim 11$ アルキルアリール基（例えば o -トルイル、 m -トルイル、 p -トルイル、キシリル、メシチル等の $C_1 \sim 5$ アルキルフェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 \sim 6$ アルキル等）、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 \sim 10$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_7 \sim 10$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等の $C_8 \sim 10$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_2 \sim 4$ アルケニル等）、複素環基（前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの）、ニトロ基等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

【0031】

上記方法において、一般式（I）で表される化合物に対して過剰量の亜鉛が存在することを特徴とする。上記方法において、亜鉛は、例えば、粉末状、フレーク状、ワイヤー状、フォイル状の形態で用いられ、粉末状の形態で用いるのが特に好ましい。上記方法において、一般式（I）で表される化合物1モル量に対して、過剰量の亜鉛を用いることが好ましい。具体的には、例えば、1グラム原子

より多い量の亜鉛が存在することが好ましく、1 グラム原子より多く、50 グラム原子以下の量の亜鉛が存在することがより好ましく、1.1 ないし 5 グラム原子の亜鉛が存在することがさらに好ましく、1.1 ないし 2 グラム原子の亜鉛が存在することが最も好ましい。酸や塩基により亜鉛を予め洗浄処理することが好ましいが、用いる亜鉛の含量が 95 % 程度以上であれば、市販品をそのまま用いることができる。特に、市販の亜鉛を用いる場合には、活性化剤として、例えば、クロロトリメチルシラン等を用いることが好ましい。

【0032】

特に、本発明は、一般式 (I) および (II) において、 R^1 および R^2 が水素原子であって、X が臭素原子であるブromo亜鉛酢酸エステル化合物、より好ましくは、 R^1 および R^2 が水素原子であり、X が臭素原子であって、R がエチル基であるブromo亜鉛酢酸エチルの製造方法を提供する。

【0033】

本発明において、2-メチルーテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択される 1 の有機溶媒、または 2 以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒が用いられるが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルであることが好ましく、より好ましくは、シクロペンチルメチルエーテルまたはテトラヒドロフランである。

【0034】

上記方法に用いるテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルの水分含量は少ないほどよく、0.005 % 以下が特に好ましい。テトラヒドロフランには、所望により、安定剤 (2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール等) を添加することができる。

まず、亜鉛とテトラヒドロフランとの混合物にクロロトリメチルシラン等を加えて亜鉛を活性化し、次いでブromo酢酸エチル (あるいはそのテトラヒドロフラン溶液) を滴下するが、ブromo酢酸エチルの滴下速度を制御することで急激な温度上昇を回避し、緩徐に調製することができる。得られた混合物の上澄液、あるいは不溶物を濾過除去して得た溶液をリフォルマツキー反応に用いることができ

、場合によっては混合物のまま用いることができる。同様にして一般式 (I I) で表される化合物も調製することができる。上記方法において、反応温度は通常 $-80 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常 1 分～20 時間、好ましくは 20 分～6 時間である。

【0035】

本発明において、一般式 (I) で表される化合物と亜鉛とを反応させる際には、亜鉛を活性化させる活性化剤が必要である。本発明に用いることができる活性化剤としては、例えば、ハロゲン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、1,2-ジハロゲンエタン、ハロゲンアルキルシラン、モレキュラーシーブ等が挙げられ、ここに、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

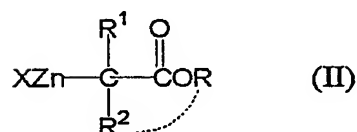
本発明に用いることができる活性化剤としては、特に、例えば、クロロトリメチルシラン等のごときハロゲンアルキルシランが好ましい。

【0036】

さらに、本発明は、一般式 (I I) :

【0037】

【化8】



【0038】

[式中、Xは臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Rはエステル残基を表すか；または

R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複

素環基を表し、RおよびR²はそれらが結合する原子と一緒になって置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供し、特に、ブromo亜鉛酢酸エチルの1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供する。

【0039】

さらに、本発明は、1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを用いて、ブromo亜鉛酢酸エチルを安定化する方法も提供する。すなわち、1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを溶媒として用いることにより、一般式(I I)で表される化合物が晶出しにくくなり、溶液として安定化させることができる。

【0040】

本明細書において用いられる記号は以下の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、quint : クインテット、dd : ダブルダブルレット、m : マルチプレット、br : 幅広い、J : カップリング定数、室温 : 15 ~ 30℃、THF : テトラヒドロフラン、IPE : イソプロピルエーテル、DME : 1,2-ジメトキシエタン、Me : CH₃-、Et : CH₃CH₂-、ⁿPr : CH₃CH₂CH₂-、^tBu : (CH₃)₃C-、Trityl : (C₆H₅)₃C-。

【0041】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0042】

実施例1 : ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ((BrZnCH₂COOEt·THF)₂) の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末52.3g (0.8グラム原子) にTHF200ml、クロロトリメチルシラン5ml (39.4mmol) を加え、20~25℃で30分攪拌した。22~45℃でブromo酢酸エチル44.4ml (0.4m

o 1) のTHF 500 ml 溶液を滴下した。32~45℃で1時間攪拌後、25℃まで自然冷却した。

冷却後、窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去し、THF 150 ml で洗浄した。濾液を減圧下、約150 ml まで濃縮した(結晶析出)。氷冷攪拌後、窒素雰囲気下、結晶を窒素加圧濾過した。THF 20 ml で洗浄後、液切れするまで窒素を送風し、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶((BrZnCH₂COOEt·THF)₂)を88.9 g 得た(白色結晶、収率73%)。

【0043】

¹H NMR (DMSO-d₆), (ppm): δ 1.10 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.20 (4H, s), 1.74-1.82 (8H, m), 3.54-3.66 (8H, m), 3.84 (4H, q, J=7.1 Hz).

¹³C NMR (DMSO-d₆), (ppm): δ 177.7, 67.3, 57.5, 25.4, 19.6, 15.0.

¹H NMR (ピリジン-d₅), (ppm): δ 1.06 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.86 (4H, s), 1.57-1.69 (8H, m), 3.59-3.72 (8H, m), 4.07 (4H, q, J=7.1 Hz).

¹³C NMR (ピリジン-d₅), (ppm): δ 179.4, 67.6, 58.0, 25.6, 18.7, 14.7.

¹H NMR (THF-d₈), (ppm): δ 1.17 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.86 (4H, s), 1.69-1.79 (8H, m), 3.54-3.64 (8H, m), 4.04 (4H, q, J=7.1 Hz).

¹³C NMR (THF-d₈), (ppm): δ 187.0, 68.2, 61.6, 22.0, 61.6, 14.7.

FT-IR (マイクロATR法) (cm⁻¹): 3512, 2983, 2897, 1736, 1695, 1589, 1446, 1371, 1286, 1244, 1070, 1022, 918, 858, 769.

【0044】

実施例2: ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶((BrZnCH₂COOEt·THF)₂)のX線結晶構造解析

得られたブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) のX線結晶構造解析を行った。これにより、この結晶は図1に示す構造を有することが確認された。この構造における結合長および結合角を表1および表2に、結晶学的データおよび構造精密化データを表3に示す。

【0045】

【表1】

結合長	(Å)	結合長	(Å)
Br (1) - Zn (2)	2.334	Zn (2) - C (3)	1.996
Zn (2) - O (5)	2.029	Zn (2) - O (9)	2.049
C (3) - C (4)	1.21	C (4) - O (5)	1.47
C (4) - O (6)	1.33	O (6) - C (7)	1.46
C (7) - C (8)	1.41	O (9) - C (10)	1.42
C (9) - C (13)	1.42	C (10) - C (11)	1.49
C (11) - C (12)	1.37	C (12) - C (13)	1.42

【0046】

【表2】

結合角	(°)	結合角	(°)
Br (1) - Zn (2) - C (3)	112.4	Br (1) - Zn (2) - O (5)	122.5
Br (1) - Zn (2) - O (9)	105.0	C (3) - Zn (2) - O (5)	109.9
C (3) - Zn (2) - O (9)	91.3	O (5) - Zn (2) - O (9)	111.2
Zn (2) - C (3) - C (4)	129.6	C (3) - C (4) - O (5)	125
C (3) - C (4) - O (6)	120.6	O (5) - C (4) - O (6)	113
Zn (2) - O (5) - C (4)	108.1	C (4) - O (6) - C (7)	116
O (6) - C (7) - C (8)	111	Zn (2) - O (9) - C (10)	122.6
Zn (2) - O (9) - C (13)	122.8	C (10) - O (9) - C (13)	109.7
O (9) - C (10) - C (11)	104	C (10) - C (11) - C (12)	108
C (11) - C (12) - C (13)	109	O (9) - C (13) - C (12)	106

【0047】

【表3】

結晶学的データおよび構造精密化	
化学式	$C_8H_{15}BrO_3Zn$
分子量	304.49
結晶色、晶癖	無色、柱状
結晶系	単斜系
格子定数	$a = 19.93(1) \text{ \AA}$ $b = 8.347(7) \text{ \AA}$ $c = 17.860(8) \text{ \AA}$ $\beta = 125.94(3)$ $V = 2405(2) \text{ \AA}^3$
空間群	$C2/c$ (#15)
Z 値	8
D 計算値	1.682 g/cm^3
独立な反射数	2074 ($R_{int} = 0.086$)
観測反射数	1509
変数の数	118
残差: R ; Rw	0.079 ; 0.233
適合度指標	1.04
最終サイクルにおける最大シフト/エラー	0.00
最終回折マップ中の最大ピーク	$1.21 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$
最終回折マップ中の最小ピーク	$-1.40 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

【0048】

実施例3：ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 $((BrZnCH_2COOEt \cdot THF)_2)$ の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末52.3g (0.8グラム原子) にシクロペンチルメチルエーテル100ml、クロロトリメチルシラン5.1ml (40mmol) を加え、20～25℃で20分間攪拌した。30～40℃でブromo酢酸エチル44.2ml (0.4mol) のシクロペンチルメチルエーテル250ml 溶液を滴下した。30～40℃で30分間攪拌した後、25℃まで自然冷却した。

冷却後、窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去した。0～10℃で濾液にTHF 65ml (0.80mmol) を滴下すると晶析した。2時間攪拌後、結晶を

窒素加圧濾過した。シクロペンチルメチルエーテル40mlで洗浄後、液切れするまで窒素を送風して、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) を113g得た (白色結晶、含有溶媒補正収率75.0%)。

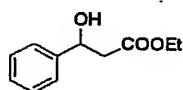
^1H NMRは実施例1で得られた化合物と一致した。

【0049】

実施例4：エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノートの製造

【0050】

【化9】



【0051】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.96g (6.50mmol, 0.65当量 (出発原料であるカルボニル化合物に対する当量数。以下同じ。)) にTHF30mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌しながら、ベンズアルデヒド1.06g (10mmol) のTHF溶液5mlを滴下した。0~5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液25mlを滴下した後、酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10ml (×2)、飽和食塩水20ml、飽和重曹水20ml (×2)、飽和食塩水20mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.76g得た (収率91%)。

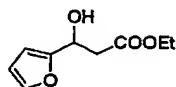
^1H NMR (CDCl_3), (ppm) : δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.67-2.82 (2H, m), 3.26 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.14 (1H, quint, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.27-7.40 (5H, m)。

【0052】

実施例5：エチル 3-(2-フリル)-3-ヒドロキシプロパノートの製造

【0053】

【化10】



【0054】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-フルフラール 0.96 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 25 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 10 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×3)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.77 g 得た (収率 91%)。

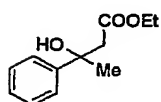
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.79–2.95 (2H, m), 3.24 (1H, brs), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.14 (1H, brs), 6.28 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)。

【0055】

実施例6：エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルブタノートの製造

【0056】

【化11】



【0057】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.96 g (6.50 mmol, 0.65当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、アセトフェノン 1.20 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 25 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有

機層を1N塩酸水溶液10ml (×2)、飽和食塩水20ml、飽和重曹水20ml (×2)、飽和食塩水20mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.99g得た(収率96%)

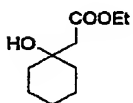
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.13 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.54 (3H, s), 2.88 (2H, dd, $J=56.7, 15.9\text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.37 (1H, s), 7.20–7.47 (5H, m).

【0058】

実施例7：エチル (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセタートの製造

【0059】

【化12】



【0060】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09g (10mmol, 1.0当量) にTHF30mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、シクロヘキサノン0.98g (10mmol) のTHF5ml溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15mlを滴下した後、酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10ml (×2)、飽和食塩水10ml、飽和重曹水20ml (×2)、飽和食塩水10ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.76g得た(収率95%)。

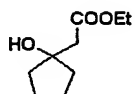
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.38–1.74 (10H, m), 2.46 (2H, s), 3.40 (1H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$).

【0061】

実施例8：エチル (1-ヒドロキシシクロペンチル) アセタートの製造

【0062】

【化13】



【0063】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、シクロペンタノン 0.84 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 1.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 10 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.73 g 得た (収率 94%)。

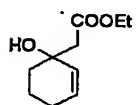
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.54–1.68 (4H, m), 1.77–1.89 (4H, m), 2.60 (2H, s), 3.37 (1H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz)。

【0064】

実施例9：エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) アセタートの製造

【0065】

【化14】



【0066】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン 0.96 g (10 mmol)

のTHF 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15 ml を滴下した後、酢酸エチル50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10 ml (×2)、飽和食塩水10 ml、飽和重曹水20 ml (×2)、飽和食塩水10 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.61 g 得た(収率94%)。

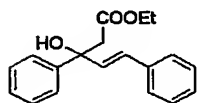
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.60–2.05 (6H, m), 2.55 (2H, dd, $J=19.3$, 15.6 Hz), 3.57 (1H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 5.80–5.86 (1H, m)。

【0067】

実施例10：エチル (4E) - 3-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノートの製造

【0068】

【化15】



【0069】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0当量) にTHF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、(E)-カルコン1.04 g (5 mmol) のTHF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水10 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.44 g 得た(収率97%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.04 (2H, dd, $J=22.8$, 15.7 Hz), 4.11 (2H

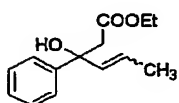
, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.81 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.25-7.53 (10H, m).

【0070】

実施例11：エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルヘキス-4-エノアートの製造

【0071】

【化16】



【0072】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、フェニルプロペニルケトン 0.73 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3）して目的物を1.09 g 得た（収率93%）。

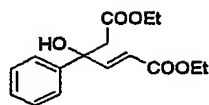
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.69 (3H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 2.91 (2H, dd, $J=24.2, 15.8\text{ Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.60-5.76 (2H, m), 7.23-7.46 (5H, m).

【0073】

実施例12：ジエチル (2E)-4-ヒドロキシ-4-フェニルヘキス-2-エネジオアートの製造

【0074】

【化 1 7】



【0 0 7 5】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃ で攪拌しながら、trans-エチル 3-ベンゾイルアクリレート 1.02 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃ で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.42 g 得た (収率 97%)。

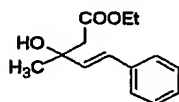
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.18 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.99 (2H, dd, $J=36.0, 16.1$ Hz), 4.08–4.20 (4H, m), 4.84 (1H, s), 6.14 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.23–7.46 (5H, m)。

【0 0 7 6】

実施例 13 : エチル (4E)-3-ヒドロキシ-3-メチル-5-フェニルペント-4-エノートの製造

【0 0 7 7】

【化 1 8】



【0 0 7 8】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃ で攪拌しながら、trans-4-フェニル-3-ブテン-2-オン 0.73 g

(5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 8.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.17 g 得た (収率 100%)。

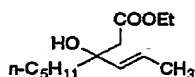
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.42 (3H, s), 2.66 (2H, dd, $J=19.5, 15.6$ Hz), 4.05 (1H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.20–7.39 (5H, m)。

【0079】

実施例 14 : エチル (4E) - 3 - ヒドロキシ - 3 - ペンチルヘキス - 4 - エノートの製造

【0080】

【化 19】



【0081】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、trans-3-ノネン-2-オン 0.70 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 8.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.13 g 得た (収率 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz)

z), 1.23-1.40 (12H, m), 2.00 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 2.54 (2H, dd, $J=18.7, 15.5$ Hz), 3.84 (1H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.49-5.71 (2H, m).

【0082】

実施例15：エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) アセタートの製造

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0当量) にトルエン20 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン0.48 g (5 mmol) のトルエン5 ml溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液10 mlを滴下した後、酢酸エチル25 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2)、飽和重曹水10 ml (×2)、飽和食塩水10 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を0.87 g得た (収率95%)。

$^1\text{H NMR}$ は実施例8で得られた化合物と一致した。

【0083】

実施例16：エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) アセタートの製造

【0084】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.0当量) に酢酸エチル20 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン0.48 g (5 mmol) の酢酸エチル5 ml溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液10 mlを滴下した後、酢酸エチル25 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2)、飽和重曹水10 ml (×2)、飽和食塩水10 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を0.80 g得

た（収率87％）。

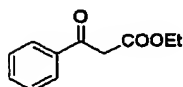
¹H NMRは実施例9で得られた化合物と一致した。

【0085】

実施例17：エチル 3-オキソ-3-フェニルプロパノートの製造

【0086】

【化20】



【0087】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 12.2 g (20 mmol, 4.0当量) にTHF 30 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、ベンゾニトリル1.03 g (5 mmol) のTHF 2.5 ml溶液を滴下した。20～25℃で27時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液15 mlを滴下した後、20～25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル50 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液15 ml、飽和食塩水20 ml、飽和重曹水20 ml (×3)、飽和食塩水20 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.64 g得た（収率85％）。

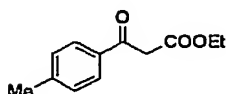
¹H NMR (CDCl_3), (ppm) : δ [1.26 (t, $J=7.1$ Hz), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz)] (3H), [3.99 (s), 5.67 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.18–4.31 (2H, m), 7.44–7.96 (5H, m)。

【0088】

実施例18：エチル 3-(4-メチルフェニル)-3-オキソプロパノートの製造

【0089】

【化21】



【0090】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で撹拌しながら、p-トルニトリル 1.17 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で46時間撹拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で1時間撹拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.88 g 得た (収率91%)。

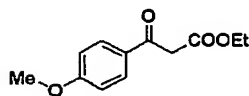
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ [1.25 (t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33 (t, $J=7.1\text{ Hz}$)] (3H), [2.39 (s), 2.42 (s)] (3H), [3.96 (s), 5.63 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17–4.24 (2H, m), 7.20–7.86 (4H, m)。

【0091】

実施例19：エチル 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造

【0092】

【化22】



【0093】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で撹拌しながら、アニソニトリル 1.33 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で92時間撹拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で1時間35分撹拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄

した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を2.08 g得た(収率94%)。

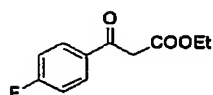
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ [1.25 (t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33 (t, $J=7.1\text{ Hz}$)] (3H), 3.87 (3H, s), [3.94 (s), 5.58 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17-4.24 (2H, m), 6.94 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$) .

【0094】

実施例20：エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造

【0095】

【化23】



【0096】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0当量) にTHF 30 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、4-フルオロベンゾニトリル1.21 g (10 mmol) のTHF 5 ml溶液を滴下した。20～25℃で26時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液15 mlを滴下した後、20～25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル50 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液15 ml、飽和食塩水20 ml、飽和重曹水20 ml (×2)、飽和食塩水20 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.96 g得た(収率93%)。

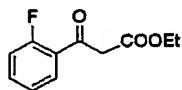
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ [1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.34 (t, $J=7.1\text{ Hz}$)] (3H), [3.96 (s), 5.61 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.18-4.25 (2H, m), 7.07-8.02 (4H, m) .

【0097】

実施例 21 : エチル 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造

【0098】

【化 24】



【0099】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10 mmol, 1.0 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-フルオロベンゾニトリル 1.21 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で46時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.94 g 得た (収率 92%)。

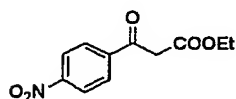
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ [1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.34 (t, $J=7.1\text{ Hz}$)] (3H), [3.98 (s), 5.84 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17–4.28 (2H, m); 7.08–7.97 (4H, m)。

【0100】

実施例 22 : エチル 3-(4-ニトロフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造

【0101】

【化 25】



【0102】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 6.09 g (10

mmol, 1.0当量)にTHF 30 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、p-ニトロベンゾニトリル 1.48 g (10 mmol)のTHF 10 ml溶液を滴下した。20～25℃で21時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 mlを滴下した後、20～25℃で2時間攪拌した。酢酸エチル 50 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、結晶をn-ヘキサンでほぐし、濾取し、n-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥(40℃)後、目的物を2.09 g得た(収率88%)。

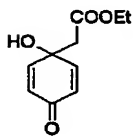
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ [1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35 (t, $J=7.1\text{ Hz}$)] (3H), [4.03 (s), 5.76 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.19–4.34 (2H, m), 7.92–8.35 (4H, m)。

【0103】

実施例23：エチル (1-ヒドロキシ-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0104】

【化26】



【0105】

窒素雰囲気下、($\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF}$)₂ 1.22 g (2 mmol, 0.6当量)にTHF 6 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、p-ベンゾキノン 0.36 g (3.33 mmol)のTHF 2.5 ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 mlを滴下した後、酢酸エチル 25 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3、1／2）して目的物を0.46g得た（収率70％）。

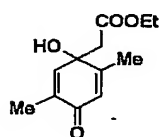
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.70 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.36 (1H, s), 6.17 (2H, d, $J=10.1\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=10.1\text{ Hz}$).

【0106】

実施例24：エチル（1-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル）アセタートの製造

【0107】

【化27】



【0108】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 1.22g (2mmol, 0.6当量) にTHF 6mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,5-ジメチル-p-ベンゾキノン0.45g (3.33mmol) のTHF 3ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5mlを滴下した後、酢酸エチル25mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3、1／2）して目的物を0.65g得た（収率87％）。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.88 (3H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 2.07 (3H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 2.48 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 2.88 (1H, d, J

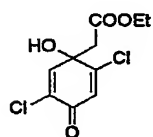
= 15.4 Hz), 3.76 (1H, s), 4.18 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.77 (1H, d, J=1.5 Hz).

【0109】

実施例 25 : エチル (2,5-ジクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキシクロヘキサー-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0110】

【化 28】



【0111】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 1.22 g (2 mmol, 0.6 当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌しながら、2,5-ジクロロ-p-ベンゾキノン 0.59 g (3.33 mmol) の THF 6.5 ml 溶液を滴下した。20~25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3、1/2）して目的物を0.81 g 得た（収率92%）。

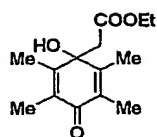
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : δ 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.71 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.11 (1H, d, J=16.1 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.30 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.24 (1H, s).

【0112】

実施例 26 : エチル (1-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラメチル-4-オキシクロヘキサー-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0113】

【化29】



【0114】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 1.22 g (2 mmol, 0.6当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,3,5,6-テトラメチル-1,4-ベンゾキノン 0.45 g (3.33 mmol) の THF 4 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 0.79 g 得た (収率94%)。

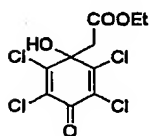
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm) : 8.09 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.84 (6H, d, $J=0.9\text{ Hz}$), 2.05 (6H, d, $J=0.9\text{ Hz}$), 2.76 (1H, s), 2.77 (2H, s), 3.96 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$) .

【0115】

実施例27：エチル (2,3,5,6-テトラクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0116】

【化30】



【0117】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 1.22 g (2 mmol, 0.6当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン 0.45 g (3.33 mmol) の THF 4 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 0.79 g 得た (収率94%)。

mol, 0.6当量)にTHF 6mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン 0.82g (3.33mmol)のTHF 26ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 10mlを滴下した後、酢酸エチル 50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5ml (×2)、水 5ml、飽和重曹水 10ml (×2)、飽和食塩水 5ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.04g得た (収率94%)。

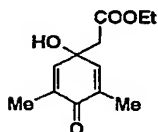
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃), (ppm) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.17 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.25 (1H, s)。

【0118】

実施例 28 : エチル (1-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0119】

【化31】



【0120】

窒素雰囲気下、(BrZnCH₂COOEt · THF)₂ 1.22g (2mmol, 0.6当量)にTHF 6mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,6-ジメチル-p-ベンゾキノン 0.45g (3.33mmol)のTHF 3ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5mlを滴下した後、酢酸エチル 25mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5ml (×2)、水 5ml、飽和重曹水 10ml (×2)、飽和食塩水 5ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製 (展開溶媒 ; 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 3) して目的物を 0.60g得た (収率

80%)。

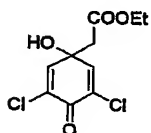
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.89 (6H, s), 2.64 (2H, s), 3.87 (1H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.68 (2H, s)。

【0121】

実施例 29: エチル (3,5-ジクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

【0122】

【化 32】



【0123】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 1.22 g (2 mmol, 0.6当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌しながら、2,6-ジクロロ-p-ベンゾキノン 0.59 g (3.33 mmol) の THF 3 ml 溶液を滴下した。20~25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製(展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)して目的物を0.76 g 得た (NM R 収率 74%; 内部標準トリオキサン)。精製品として目的物 0.48 g を得た (収率 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.77 (2H, s), 4.21-4.29 (3H, m), 7.15 (2H, s)。

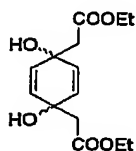
【0124】

実施例 30: ジエチル (1,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-

1,4-イル) ジアセタートの製造

【0125】

【化33】



【0126】

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ 3.05 g (5 mmol, 1.5当量) にTHF 15 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、p-ベンゾキノン0.36 g (3.33 mmol) のTHF 2.5 ml溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液 7.5 mlを滴下した後、酢酸エチル 25 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製(展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)して目的物を0.62 g得た(収率66%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.26 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.66 (4H, s), 3.49 (2H, s), 4.15 (4H, q, $J=7.1$ Hz), 5.97 (4H, s)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (ppm): δ 1.27 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.55 (4H, s), 3.58 (2H, s), 4.17 (4H, q, $J=7.1$ Hz), 5.96 (4H, s)。

(cis体とtrans体を単離して $^1\text{H NMR}$ 測定した。)

【0127】

実施例31: ブロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 2616 g (40グラム原子) にTHF 10 L、クロロトリメチルシラン 253 ml (2 mmol) を加えた。25℃で30分攪拌した。25～35℃でブロモ酢酸エチル 2212 ml (20 mmol) のTHF 2

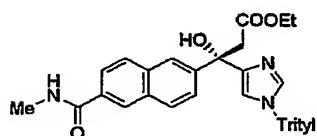
5 L 溶液を滴下した。31～35℃で30分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.535Mのブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を37 L 得た。

【0128】

実施例32：エチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

【0129】

【化34】



【0130】

アルゴン雰囲気下、0～5℃で実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液431 ml (0.23 mmol) に、(+)-シンコニン21.2 g (72 mmol, 1.25 当量) を加えた。0～5℃でピリジン18.6 ml (230 mmol, 4 当量) を7分かけて滴下した。0～5℃で20分攪拌した。-42～-40℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド30 g (57.5 mmol) のTHF300 ml 溶液を30分かけて滴下した。-4.5～-40℃で1時間攪拌した。1N塩酸水溶液430 ml を滴下した後、酢酸エチル430 ml で希釈後、20～25℃で30分攪拌した。分液後、有機層を1N塩酸水溶液290 ml、水290 ml、飽和重曹水290 ml (×2)、飽和食塩水290 ml で順次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、濃縮残渣に酢酸エチル90 ml を加え、50℃に加温して溶解させた。20～25℃で1時間攪拌した。IPE90 ml を加え、0～5℃で2時間攪拌した。結晶を濾取し、IPE30 ml で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥(50℃)してエチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを29.2 g 得た (

収率 83%、鏡像体過剰率 93.5% ee)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.13 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.33 (2H, dd, $J=9.8, 1.6\text{ Hz}$), 4.04–4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.84 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.07–7.11 (6H, m), 7.26–7.38 (10H, m), 7.69–7.84 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

【0131】

実施例 33 : エチル (3S) - 3-ヒドロキシ-3- {6- [(メチルアミノ)カルボニル] - 2-ナフチル} - 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

【0132】

アルゴン雰囲気下、4～5℃で実施例 31 で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 4.7 ml (2.5 mmol, 2.5 当量) にハイドロシンコニン 0.37 g (1.25 mmol, 1.25 当量) を加えた。5～6℃でピリジン 0.32 ml (4 mmol, 4 当量) を滴下した。3～6℃で 20 分攪拌した。-36～-34℃で N-メチル-6- [(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル] - 2-ナフタミド 0.52 g (1 mmol) の THF 5.2 ml 溶液を滴下した。-40～-34℃で 1 時間 15 分攪拌した。

さらに、-40～-35℃で実施例 31 で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 1.9 ml (1 mmol, 1 当量) を滴下した。-40～-38℃で 2 時間攪拌した。20℃以下で 1 N 塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、酢酸エチル 30 ml で希釈後、分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。

減圧濃縮後、濃縮残渣に IPE 5 ml を加えて再結晶し、結晶を濾取し、IPE 3 ml で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してエチル (3S) - 3-ヒドロキシ-3- {6- [(メチルアミノ)カルボニル] - 2-

ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートを0.49 g得た(収率80%、鏡像体過剰率90.9% ee)。

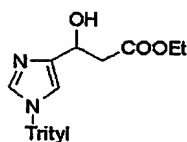
¹H NMRは実施例32で得られた化合物と一致した。

【0133】

実施例34：エチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートの製造

【0134】

【化35】



【0135】

アルゴン雰囲気下、3～6℃で1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド1 g (2.96 mmol)のTHF 10 ml溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液5.6 ml (2.96 mmol, 1当量)を滴下した。0～5℃で1時間25分攪拌した。0～3℃で実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液5.6 ml (2.96 mmol, 1当量)を滴下した。2～3℃で5時間30分攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5 mlを滴下した後、酢酸エチル30 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 3 mlで再結晶して目的物を1.16 g得た(収率92%)。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.83-2.86 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.09-5.13 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.10-7.15 (6H, m), 7.26-7.39 (10, m)。

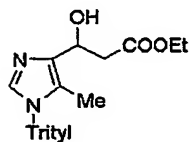
【0136】

実施例35：エチル 3-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1-トリチル-1H

5-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

【0137】

【化36】



【0138】

アルゴン雰囲気下、4～7℃で5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド0.3g (0.85mmol) のTHF 3ml 溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液3.2ml (1.70mmol, 2当量) を滴下した。2～5℃で2時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5ml を滴下した後、酢酸エチル15ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml、水5ml、飽和重曹水2.5ml (×2)、飽和食塩水2.5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 3ml で再結晶して目的物を0.30g 得た (収率80%)。

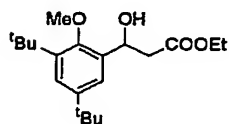
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.47 (3H, s), 2.74–2.81 (1H, m), 2.98–3.06 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.02–5.06 (1H, m), 7.10–7.16 (6H, m), 7.30–7.33 (10, m)。

【0139】

実施例36: エチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロパノートの製造

【0140】

【化37】



【0141】

アルゴン雰囲気下、5～7℃で3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシベンズアルデヒド0.5g (2.01mmol) のTHF 5ml 溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液7.5ml (4.01mmol, 2当量) を滴下した。5～7℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5ml を滴下した後、酢酸エチル15ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、結晶をn-ヘキサン4ml でほぐして目的物を0.58g 得た (収率86%)。

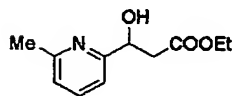
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26–1.31 (12H, m), 1.39 (9H, s), 2.74–2.78 (2H, m), 3.26 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.49–5.54 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$) .

【0142】

実施例37：エチル 3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)プロパノートの製造

【0143】

【化38】



【0144】

アルゴン雰囲気下、5～10℃で2-メチルピリジンカルボキシアレヒド1g (8.25mmol) のTHF 10ml 溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液30.9ml (16.5mmol, 2当量) を滴下した。0～5℃で2時間30分攪拌した。20℃以下で飽和重曹水10ml を滴下した後、酢酸エチル30ml で希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水10ml (×3)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3）して目的物を1.48 g得た（収率86％）。

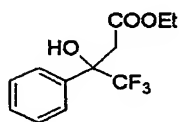
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 2.67–2.75 (1H, m), 2.82–2.89 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.11–5.17 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$).

【0145】

実施例38：エチル トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブタノエー トの製造

【0146】

【化39】



【0147】

アルゴン雰囲気下、7～9℃でトリフルオロアセトフェノン0.75 ml (5.35 mmol) のTHF 2.75 ml 溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20 ml (10.7 mmol, 2当量) を滴下した。4～5℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10 ml を滴下した後、酢酸エチル30 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.54 g得た（NMR収率97％；内部標準ジオキサン）。

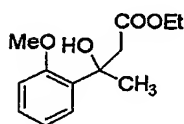
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.15 (2H, s), 4.07–4.15 (2H, m), 5.28 (1H, s), 7.36–7.43 (3H, m), 7.58–7.60 (2H, m).

【0148】

実施例39：エチル 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)ブタノエートの製造

【0149】

【化40】



【0150】

アルゴン雰囲気下、7～10℃でo-メトキシアセトフェノン0.74 ml (5.35 mmol) のTHF 2.75 ml 溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20 ml (10.7 mmol, 2当量) を滴下した。4～6℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10 ml を滴下した後、酢酸エチル30 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.43 g 得た (NMR収率96% ; 内部標準ジオキサン)。

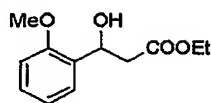
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.07 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.63 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.27 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.54 (1H, s), 6.87–6.99 (2H, m), 7.21–7.27 (1H, m), 7.56–7.59 (1H, m) .

【0151】

実施例40：エチル 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)プロパノエートの製造

【0152】

【化 4 1】



【0153】

アルゴン雰囲気下、5～10℃で4-メトキシベンズアルデヒド0.65ml (5.35mmol) のTHF2.75ml溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20ml (10.7mmol, 2当量) を滴下した。5～7℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.32g得た (NMR収率88%; 内部標準トリオキサン)。

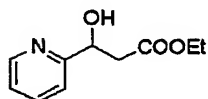
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.66–2.86 (2H, m), 3.44–3.49 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.33–5.39 (1H, m), 6.86–7.00 (1H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.41–7.44 (1H, m)。

【0154】

実施例41 : エチル 3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルプロパノエートの製造

【0155】

【化 4 2】



【0156】

アルゴン雰囲気下、5～12℃で2-ピリジンカルボキシャルデヒド1ml (10.5mmol) のTHF10ml溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液39ml (21mmol, 2当量) を滴下し

た。5～10℃で3時間撹拌した。20℃以下で飽和重曹水15mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水10ml(×4)、飽和食塩水10ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、濾過により不溶物を除去し、濾液を減圧濃縮して目的物を1.87g得た(NMR収率83%;内部標準ジオキサソ)。

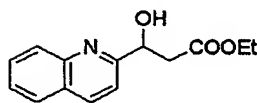
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.72–2.94 (2H, m), 4.14–4.30 (3H, m), 5.16–5.20 (1H, m), 7.19–7.27 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.68–7.73 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$) .

【0157】

実施例42 : エチル 3-ヒドロキシ-3-キノリン-2-イルプロパノエートの製造

【0158】

【化43】



【0159】

アルゴン雰囲気下、7～11℃で2-キノリンカルボキシアリド1g(6.36mmol)のTHF10ml溶液に実施例31で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液23.8ml(12.7mmol, 2当量)を滴下した。0～5℃で2時間30分撹拌した。20℃以下で飽和重曹水10mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水10ml(×2)、5ml飽和食塩水10ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.70g得た(NMR収率74%;内部標準トリオキサソ)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.7

8-2.86 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.32-5.38 (1H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz).

【0160】

実施例43：ブromo亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液の製造

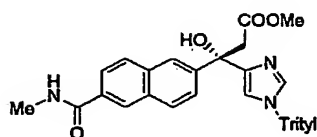
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末4.18g (0.064グラム原子) にTHF 16ml、クロロトリメチルシラン0.24ml (1.92mmol) を加えた。26℃で30分攪拌した。26~45℃でブromo酢酸メチル 3.14ml (32mmol) のTHF 40ml 溶液を滴下した。30~45℃で50分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.530Mのブromo亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液を59ml 得た。

【0161】

実施例44：メチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

【0162】

【化44】



【0163】

アルゴン雰囲気下、5~8℃で実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液 10ml (5.4mmol) に (+)-シンコニン 0.49g (1.66mmol, 1.25当量) を加えた。6~8℃でピリジン 0.43ml (5.32mmol, 4当量) を滴下した。4~6℃で20分攪拌した。-35~-40℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド 0.69g (1.32mmol) の

THF 6.9 ml 溶液を滴下した。-40~-35℃で1時間攪拌した。-40℃で実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液 2.5 ml (1.32 mmol) を滴下し、-40~-35℃で1時間攪拌した。0℃以下で1N塩酸水溶液 20 ml を滴下、酢酸エチル 30 ml で希釈後、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、IPE 4 ml を加え、結晶をほぐし、濾取し、IPE 1 ml (×2) で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してメチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを 0.72 g 得た (収率 92%、鏡像体過剰率 93.6% ee)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.05 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.34 (2H, dd, $J=10.8, 16.1\text{ Hz}$), 3.62 (3H, s), 5.09 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.05-7.10 (5H, m), 7.26-7.31 (10H, m), 7.39 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.67-7.84 (4H, m), 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

【0164】

実施例45：ブromo亜鉛酢酸n-プロピル テトラヒドロフラン溶液の製造

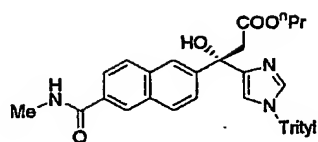
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 4.18 g (0.064 グラム原子) に THF 16 ml、クロロトリメチルシラン 0.24 ml (1.92 mmol) を加えた。23~25℃で30分攪拌した。23~36℃でブromo酢酸n-プロピル 4.14 ml (32 mmol) の THF 40 ml 溶液を滴下した。25~35℃で30分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.530 M のブromo亜鉛酢酸n-プロピル テトラヒドロフラン溶液を 60 ml 得た。

【0165】

実施例46：n-プロピル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

【0166】

【化45】



【0167】

アルゴン雰囲気下、3～4℃で実施例45で得られたブromo亜鉛酢酸n-プロピル テトラヒドロフラン溶液6.2ml (3.3mmol, 2.5当量)に(+) -シンコニン0.49g (1.66mmol, 1.25当量)を加えた。4～6℃でピリジン0.43ml (5.32mmol, 4当量)を滴下した。3～5℃で20分攪拌した。-41～-35℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド0.69g (1.32mmol)のTHF6.9ml溶液を滴下した。-43～-41℃で1時間攪拌した。-43～-36℃で実施例45で得られたブromo亜鉛酢酸n-プロピル テトラヒドロフラン溶液2.5ml (1.32mmol, 1当量)を滴下し、-43～-37℃で2時間攪拌した。0℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下、酢酸エチル30mlで希釈後、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×3)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、IPE2mlを加え、結晶をほぐし、濾取し、IPE1ml (×2)で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥(40℃)してn-プロピル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを0.73g得た(収率89%、鏡像体過剰率96.0% ee)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.66 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28-1.39 (2H, m), 2.84 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.79 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.99 (1H, br s), 6.88 (1H, s), 7.05-7.08 (6H, m), 7.83-7.43 (9H, m), 7.70-7.73 (1H, m),

7.87-7.96 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

【0168】

実施例47：ブロモ亜鉛酢酸tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液の製造

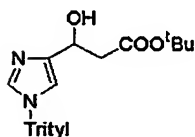
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末5.2g (0.08グラム原子)にTHF20ml、クロロトリメチルシラン0.5ml (3.9mmol)を加えた。23~25℃で20分攪拌した。24~42℃でブロモ酢酸tert-ブチル5.9ml (0.04mol)のTHF50ml溶液を滴下した。42~45℃で20分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.52Mのブロモ亜鉛酢酸tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液を76ml得た。

【0169】

実施例48：tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

【0170】

【化46】



【0171】

アルゴン雰囲気下、5~9℃で1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド1g (2.96mmol)のTHF10ml溶液に実施例47で得られたブロモ亜鉛酢酸tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液8.5ml (4.43mmol, 1.5当量)を滴下した。2~5℃で3時間30分攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下した後、酢酸エチル15mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をIPE7mlでほぐし、濾取し、IPE7mlで洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥(40℃)して目的物を1.15g得た(収率86%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.42 (9H, s), 2.70–2.85 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.03–5.09 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.09–7.15 (6H, m), 7.30–7.38 (10H, m).

【0172】

実施例49：2-ブromo亜鉛- γ -ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液の製造

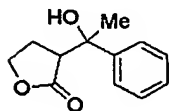
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末10.45g (0.16グラム原子) にテトラヒドロフラン40ml、クロロトリメチルシラン1ml (0.96mmol) を加え、23～25℃で20分攪拌した。24～35℃で2-ブromo- γ -ブチロラクトン7.4ml (0.08mol) のテトラヒドロフラン100ml 溶液を滴下した。28～35℃で20分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.539Mの2-ブromo亜鉛- γ -ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液を148ml 得た。

【0173】

実施例50：3-(1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ジヒドロフラン-2(3H)-オンの製造

【0174】

【化47】



【0175】

アルゴン雰囲気下、6～8℃でアセトフェノン1.25ml (10.7mmol) のTHF10ml 溶液に実施例49で得られた2-ブromo亜鉛- γ -ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液39.7ml (4.43mmol, 1.5当量) を滴下した。4～6℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15ml を滴下した後、酢酸エチル50ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10ml、水10ml、飽和重曹水20ml、15ml、10ml、飽和食塩水10ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3、1／2、1／1）して目的物を1.88 g 得た（NMR収率62.5%；内部標準ジオキサン）。結晶として目的物0.92 g を得た（収率42%）

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (3H, s), 1.97–2.13 (2H, m), 2.96–3.04 (2H, m), 4.05–4.19 (2H, m), 7.24–7.44 (5H, m).

【0176】

実施例 5 1 : ブromo亜鉛酢酸（－）－メンチル テトラヒドロフラン溶液の製造

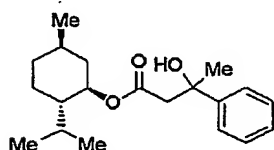
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末5.23 g (0.08 グラム原子) にテトラヒドロフラン20 ml、クロロトリメチルシラン0.5 ml (0.48 mmol) を加え、22℃で20分攪拌した。22～35℃でブromo酢酸（－）－メンチル1.09 g (0.04 mmol) のテトラヒドロフラン50 ml 溶液を滴下した。25～33℃で30分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.491 Mのブromo亜鉛酢酸（－）－メンチル テトラヒドロフラン溶液を80 ml 得た。

【0177】

実施例 5 2 : (1R,2R,5R)－2－イソプロピル－5－メチルシクロヘキシル 3－ヒドロキシ－3－フェニルブタノートの製造

【0178】

【化4.8】



【0179】

アルゴン雰囲気下、5～7℃でアセトフェノン0.58 ml (5 mmol) のTHF 3 ml 溶液に実施例 5 1 で得られたブromo亜鉛酢酸（－）－メンチル テトラヒドロフラン溶液20.4 ml (20 mmol, 2 当量) を滴下した。3～7℃で4時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液10 ml を滴下した後、酢酸エチル20 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液5 ml

、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml、5 ml、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／5、1／3）して目的物を 1.69 g 得た（NMR 収率 92%；内部標準ジオキサン）。*n*-ヘキサンで再結晶して目的物 0.74 g を得た（収率 47%）

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.67–0.96 (10H, m), 1.34–1.86 (9H, m), 2.87 (2H, dd, $J=61.9, 15.6$ Hz), 4.53–4.65 (2H, m), 7.21–7.33 (3H, m), 7.43–7.45 (2H, m).

【0180】

実施例 53：ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 19.6 g (0.3 グラム原子) にシクロペンチルメチルエーテル 38 ml、クロロトリメチルシラン 1.9 ml (15 mmol) を加え、20 分間攪拌した。30～40℃でブromo酢酸エチル 16.6 ml (0.15 mol) のシクロペンチルメチルエーテル 94 ml 溶液を 40 分間で滴下した。同温で 30 分間攪拌分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 1.0 M のブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を 150 ml 得た。

【0181】

実施例 54：エチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

実施例 53 で得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液 75.0 ml (75.0 mmol) を -15～-5℃で THF 100 ml に滴下した。-15～-5℃でシンコニン 11.0 g (37.5 mmol) を加え、ピリジン 9.7 ml (120 mmol) を滴下、20 分間攪拌した。-15～-5℃で *N*-メチル-6-{(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル}-2-ナフトアミド 15.6 g (30.0 mmol) を一括添加し THF 25 ml で洗い込み、同温度で 1 時間攪拌した。-15～-5℃で実施例

53で得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液30.0ml (30.0mmol) を40分間で滴下し、同温度で1時間攪拌した。-15~-10℃で酢酸エチル420ml、1N塩酸210mlを順に滴下し15~25℃で30分間攪拌した。有機層を1N塩酸210mlで洗浄し、さらに水210ml (×3)、飽和重曹水210ml (×2)、水210mlで洗浄した。洗浄後、有機層を加熱減圧下 (内温20~40℃) 約50mlまで減圧濃縮した。酢酸エチル50mlを加え再濃縮操作を2回行った。残渣に酢酸エチル50mlを加え室温で1時間攪拌後、IPE50mlを加え室温で攪拌した。0~10℃で1時間攪拌後、結晶を濾取し、IPE16ml (×2) で洗浄、乾燥しエチル (3S) -3-ヒドロキシ-3- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} -3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートを17.0g得た (収率93%、鏡像体過剰率94.3% ee)。

¹H NMRは実施例32で得られた化合物と一致した。

【0182】

実施例55：ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末10.45g (0.16グラム原子) に2-メチルテトラヒドロフラン40ml、クロロトリメチルシラン1ml (0.96mmol) を加え、23~25℃で20分攪拌した。24~35℃でブromo酢酸エチル8.85ml (0.08mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した。27~35℃で20分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.535Mのブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を150ml得た。

【0183】

実施例56：エチル 3-ヒドロキシ-3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

アルゴン雰囲気下、5~8℃で1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド1g (2.96mmol) のTHF10ml溶液に実施例55で得られたブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液8.3ml (4.43mmol, 1.5当量) を滴下した。3~6℃で2時間20分攪拌した。

20～25℃で1時間15分撈拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下した後、酢酸エチル15mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml(×2)、水5ml、飽和重曹水5ml(×2)、飽和食塩水5ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE5mlで再結晶して目的物を1.04g得た(収率83%)。

¹H NMRは実施例34で得られた化合物と一致した。

【0184】

実施例57：ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末4.18g(0.064グラム原子)にDME30ml、クロロトリメチルシラン0.41ml(3.20mmol)を加え、20分間撈拌した。30～40℃でブromo酢酸エチル3.54ml(32.0mmol)のDME26ml溶液を40分間で滴下した。同温で30分間撈拌した。25℃まで自然冷却して、約0.533Mのブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を60ml得た。

【0185】

実施例58：ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を用いた不斉リフォマツキー反応

アルゴン雰囲気下、実施例57で得られたブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液2.34ml(1.25mmol)を0～5℃でTHF2.0mlに滴下した。0～5℃でシンコニン184mg(0.625mmol)を加え、ピリジン162μl(2.00mmol)を滴下、20分間撈拌した。0～5℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミド261mg(0.500mmol)を一括添加し同温度で1時間撈拌した。0～5℃で実施例57で得られたブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液0.938ml(0.500mmol)を滴下し、同温度で1時間撈拌後、HPLC分析した(反応収率>99%, 鏡像体過剰率91.0%ee)。

【0186】

実施例59：ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶((BrZnCH₂COOEt)·THF)

2) の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 26.1 g (0.4 グラム原子) に THF 100 ml、クロロトリメチルシラン 2.5 ml (19.7 mmol) を加え、20～25℃で30分攪拌した。20～35℃でブromo酢酸エチル 22.2 ml (0.2 mol) の THF 250 ml 溶液を滴下した。20～35℃で1時間攪拌後、25℃まで自然冷却した。窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去し、THF 50 ml で洗浄した。濾液を室温で30分、0～5℃で1時間攪拌した（結晶析出）。1晩冷蔵保存した。窒素雰囲気下、結晶を濾取し、窒素で加圧濾過して、液切れするまで乾燥させ、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶を 35.3 g 得た。

得られたブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) を窒素雰囲気下、冷蔵庫内で 0～5℃および 20～25℃にて保存した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) の調製直後、調製してから30日後および60日後に、この結晶の $^1\text{H NMR}$ を測定し、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶と分解で生成する酢酸エチルの比率により安定性を評価した。（表4）。

【0187】

【表4】

ブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) の安定性

保存温度 (℃)	保存日数 (日)	$(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ / 酢酸エチル (%)
20～25℃	0	89
	30	73
0～5℃	0	89
	30	89
	60	87

【0188】

表4から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$) は、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、2月後も目立った分解はみられなかった。

【0189】

実施例60：ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 20.9 g (0.33 グラム原子) にテトラヒドロフラン 80 ml、クロロトリメチルシラン 2.0 ml (16 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。25～35℃ でブromo酢酸エチル 17.7 ml (0.16 mmol) のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液を滴下した。25～35℃ で 30 分間攪拌した。25℃ まで自然冷却して、約 0.535 M のブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を 300 ml 得た。

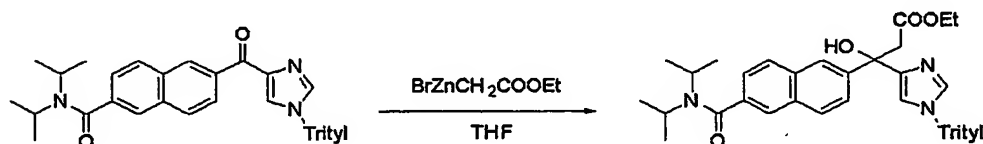
得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を不活性ガス中で密閉保存した後 N, N-ジイソプロピル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-{6-[(ジイソプロピルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートへの反応率を測定した。操作は N, N-ジイソプロピル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミド 1.55 g (2.55 mmol) を THF 9 ml に溶解し、-42℃ でブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 5 ml (2.55 mmol) を滴下し、-48～-42℃ で反応が終了まで攪拌、HPLC 分析により、安定性を評価した(表 5)。反応率は、HPLC の面積百分率から換算した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフランの調製直後、調製してから 30 日後および 60 日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で 0～5℃ および 20～25℃ にて保存した。

【0190】

【化 49】



【0191】

【表 5】

ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液の安定性

保存温度 (°C)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20~25°C	0	83
	30	17
	60	0
0~5°C	0	83
	30	76
	60	76

【0192】

HPLC分析条件

カラム：L-カラム

移動相：0.05M KH_2PO_4 水溶液：アセトニトリル=30：70

流速：1.0ml/min

検出：UV (254nm)

【0193】

表5から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチルのTHF溶液は、不活性ガス雰囲気下、0~5°Cにて保存すれば、2月後にも高い反応率（76%）を示し、目立った分解は見られなかった。

【0194】

実施例61：ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末5.23g（0.08グラム原子）にシクロペンチルメチルエーテル40ml、クロロトリメチルシラン0.51ml（4mmol）を加え、20分間攪拌した。30~40°Cでブromo酢酸エチル4.42ml（35mmol）のシクロペンチルメチルエーテル35ml溶液を滴下した。同温で30分間攪拌した。25°Cまで自然冷却して、約0.5Mのブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を80ml得た。得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を不活性ガス中で密閉保存した後N-メチル-6-〔（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）カルボニル]-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-ヒロドキシ-3-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル]-2-ナフチル〕-3-（1-トリチル-1H

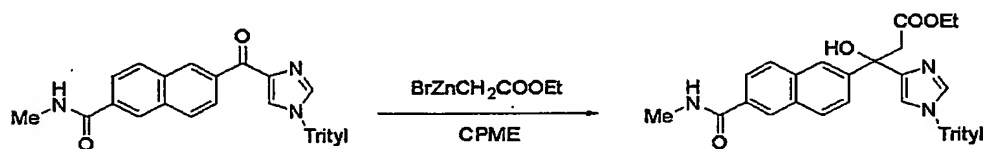
ーイミダゾール-4-イル) プロパノアートへの反応率を測定した。操作はN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル]-2-ナフトアミド261mg (0.5mmol) をTHF 5ml に溶解し、0～5℃でブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液1ml (0.5mmol) を滴下し、20～25℃で1時間攪拌後、HPLC分析により、安定性を評価した(表6)。反応率は、HPLCの面積百分率から換算した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の調製直後、調製してから7日後および30日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0～5℃および20～25℃にて保存した。

【0195】

【化50】



【0196】

【表6】

ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の安定性

保存温度 (℃)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20～25℃	0	94
	7	87
	30	18
0～5℃	0	94
	7	94
	30	89

【0197】

HPLC分析条件

カラム: Chiralcel OD-RH

移動相: 0.05Mヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液: アセトニトリル = 5
5:45

流速: 1.0ml/min

検出: UV (254nm)

【0198】

表6から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチルのシクロペンチルメチルエーテル溶液は、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、1月後にも高い反応率（89％）を示した。

【0199】

実施例62：ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液の安定性

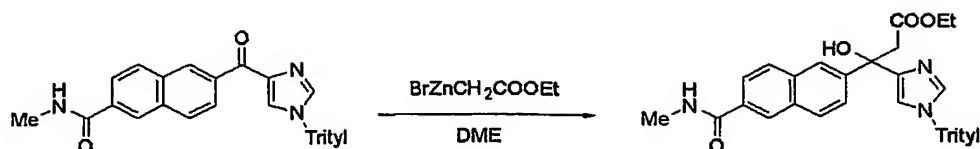
アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末4.18g（0.064グラム原子）にDME 30ml、クロロトリメチルシラン0.41ml（3.20mmol）を加え、20分間攪拌した。30～40℃でブromo酢酸エチル3.54ml（32.0mmol）のDME 26ml溶液を40分間で滴下した。同温で30分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.533Mのブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を60ml得た。ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を不活性ガス中で密閉保存した後N-メチル-6-〔（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）カルボニル〕-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-ヒロドキシ-3-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-2-ナフチル〕-3-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパノアートへの反応率を測定した。操作はN-メチル-6-〔（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）カルボニル〕-2-ナフトアミド261mg（0.5mmol）をTHF 5mlに溶解し、0～5℃でブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液0.938ml（0.5mmol）を滴下し、20～25℃で1時間攪拌後、HPLC分析により、安定性を評価した（表7）。反応率は、HPLCの面積百分率から換算した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液の調製直後、調製してから10日後および30日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0～5℃および20～25℃にて保存した。

【0200】

【化 5 1】



【0 2 0 1】

【表 7】

プロモ亜鉛酢酸エチル DME 溶液の安定性

保存温度 (°C)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20~25°C	0	90
	10	55
	30	0
0~5°C	0	90
	10	84
	30	68

【0 2 0 2】

HPLC 分析条件

カラム: Chiralcel OD-RH

移動相: 0.05M ヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液: アセトニトリル = 5:45

流速: 1.0 ml/min

検出: UV (254 nm)

【0 2 0 3】

表 7 から分かるように、本発明の方法により調製されたプロモ亜鉛酢酸エチルの DME 溶液は、不活性ガス雰囲気下、0~5°C にて保存すれば、10 日後にも高い反応率 (84%) を示した。

【0 2 0 4】

実施例 63: プロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 10.45 g (0.16 グラム原子) に 2-メチルテトラヒドロフラン 40 ml、クロロトリメチルシラン 1 ml (0.96 mmol) を加え、23~25°C で 20 分間攪拌した。24~35°C でプロモ酢酸エチル 8.85 ml (0.08 mmol) の 2-メチルテトラヒドロフラン 100 ml

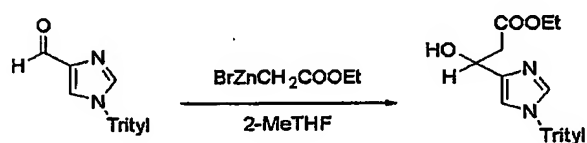
1 溶液を滴下した。27～35℃で20分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.5Mブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を150ml得た。得られたブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を不活性ガス中で密閉保存した後1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドと反応させ、エチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートを単離してブromo亜鉛酢酸エチルの残存量を求めた。操作は1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド1g(2.96mmol)をTHF10mlに溶解し、0～5℃でブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液8.3ml(4.34mmol)を滴下し、20～25℃で1時間15分攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下した後、酢酸エチル15mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml(×2)、水5ml、飽和重曹水5ml(×2)、飽和食塩水5ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE5mlで再結晶して目的物を得、安定性を評価した(表8)。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の調製直後、および調製してから30日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0～5℃にて保存した。

【0205】

【化52】



【0206】

【表8】

ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の安定性

保存温度(℃)	保存日数(日)	単離収率(%)
0～5℃	0	83
	30	80

【 0 2 0 7 】

表 8 から分かるように、本発明の方法により調製されたブロモ亜鉛酢酸エチルの 2-メチルテトラヒドロフラン溶液は、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、1 月後にも高い反応性（80%）を示した。

【 0 2 0 8 】

【発明の効果】

本発明により、非常に安定な形態のリフォルマツキー試薬を提供することが可能になった。

すなわち、本発明は、THF が配位したリフォルマツキー試薬の結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$) を提供する。この結晶形態のリフォルマツキー試薬は、0～5℃のごとき低温で保存することによって、少なくとも 1 月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能である。

また、本発明は、リフォルマツキー試薬 ($\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$) の THF、1, 2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供する。この溶液形態のリフォルマツキー試薬は、0～5℃程度の低温で保存することによって、少なくとも 1 月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能である。

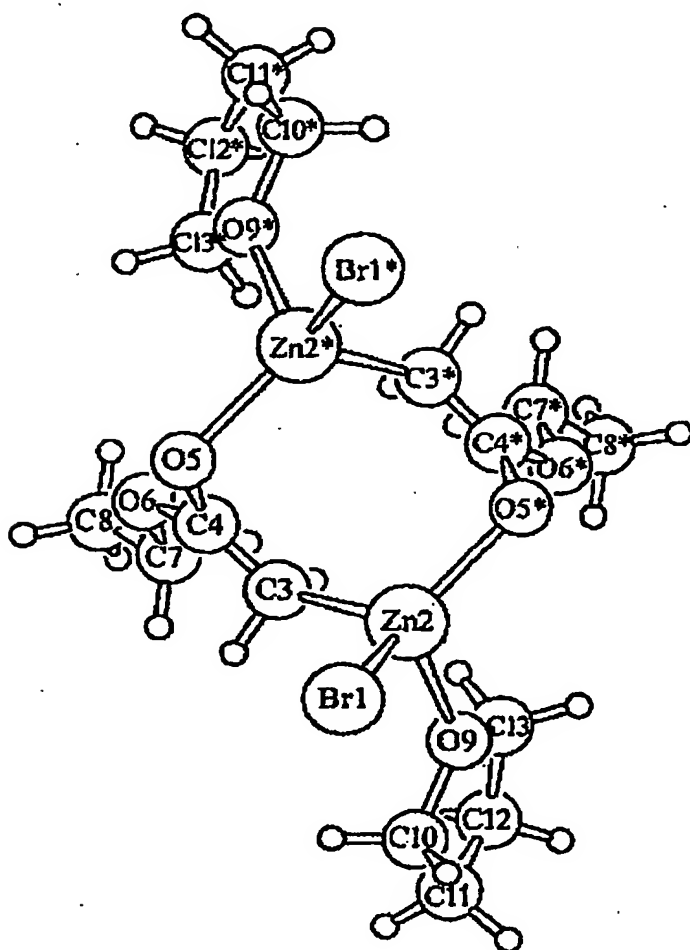
【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明のリフォルマツキー試薬の結晶 ($(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$) の X 線結晶構造を示す概略図。

【書類名】 図面

【図 1】

リフォルマツキー試薬の X 線結晶構造解析結果



(BrZnCH₂COOEt THF)₂

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 リフォルマツキー試薬の安定な溶液またはリフォルマツキー試薬の結晶を再現よく製造する方法および、比較的高い濃度のリフォルマツキー試薬溶液からも工業的規模製造において期せずして晶出することがなく、溶液として安定なブロモ亜鉛酢酸エチルの溶液を得る方法を提供する。

【解決手段】 テトラヒドロフラン (THF)、1,2-ジメトキシエタン (DME) またはシクロペンチルメチルエーテル (CPME) 中で、 $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物と過剰量の亜鉛とを反応させることによって、再現性よく $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物の安定な溶液を得る。また、THF 溶液から、または DME もしくは CPME 溶液中で $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物と THF とを反応させることによって $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を得る。

【選択図】 なし。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名 武田薬品工業株式会社